1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brintellix 20 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 20 mg.

Jedna kapka obsahuje vortioxetini lactas, což odpovídá vortioxetinum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna kapka obsahuje 4,25 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý, téměř bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Brintellix je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní a doporučená dávka přípravku Brintellix je 10 mg jednou denně u dospělých mladších 65 let.

V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena na maximálně 20 mg vortioxetinu jednou denně nebo snížena na nejnižší možnou dávku 5 mg vortioxetinu jednou denně.

5 mg odpovídá 5 kapkám.
10 mg odpovídá 10 kapkám.
15 mg odpovídá 15 kapkám.
20 mg odpovídá 20 kapkám.

Po vymizení depresivních symptomů se doporučuje pro upevnění antidepresivní odpovědi pokračovat v léčbě po dobu nejméně 6 měsíců.

Ukončení léčby

Pacienti léčení vortioxetinem mohou užívání přípravku Brintellix ukončit náhle bez nutnosti postupného snižování dávky (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti
Nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu jednou denně musí být vždy použita jako úvodní dávka u pacientů ≥65 let. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů ≥65 let dávkami vyššími než 10 mg vortioxetinu jednou denně, pro něž jsou omezené údaje (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P450
V závislosti na individuální odpovědi pacienta má být zvážena nižší dávka, pokud je k léčbě vortioxetinem přidán silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin) (viz bod 4.5).

Induktory cytochromu P450
V závislosti na individuální odpovědi pacienta by měla být zvážena úprava dávkování, pokud je k léčbě vortioxetinempřidán silný induktor cytochromu P450 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (viz bod 4.5).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Brintellix nebyla u dětí ve věku 7 až 11 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4). Brintellix se nemá používat u dospívajících ve věku 12 až 17 let s depresivní poruchou (MDD), protože nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1). Bezpečnost přípravku Brintellix u dospívajících ve věku 12 až 17 let je popsána v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.

Porucha funkce ledvin nebo jater
Dávku není zapotřebí upravovat podle funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Brintellix je určen k perorálnímu podání.
Perorální kapky mohou být užívány s jídlem nebo nalačno.
Perorální kapky mohou být míseny s vodou, džusem nebo jiným nealkoholickým nápojem.

Lahvička se musí zcela otočit dnem vzhůru. Pokud se neobjeví žádné kapky, lze na lahvičku lehce poklepat, aby začaly kapky kapat.



4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Brintellix se nedoporučuje k léčbě deprese u dětí ve věku 7 až 11 let, protože nebyla stanovena bezpečnost a účinnost vortioxetinu v této věkové skupině. Brintellix se nemá používat u dospívajících ve věku 12 až 17 let s depresivní poruchou (MDD), protože nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1).

Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, až na vyšší výskyt stavů souvisejících s bolestí břicha a sebevražedných myšlenek u dospívajících oproti dospělým (viz body 4.8 a 5.1). Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a měli by být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Záchvaty

Záchvaty jsou potenciálním rizikem užívání antidepresiv. Léčba vortioxetinem má být zahájena s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, případně s nestabilní epilepsií (viz bod 4.5). Léčba má být ukončena, pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty nebo se zvýší jejich četnost.

Serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom

Potenciálně život ohrožující stavy, serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), se mohou objevit při léčbě vortioxetinem. Riziko serotoninového syndromu nebo NMS vzrůstá při současném užívání serotonergních léčivých látek (včetně opiátů a triptanů), přípravků narušujících metabolismus serotoninu (včetně IMAO), antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu. Pacienti musí být sledováni kvůli případným známkám a příznakům serotoninového syndromu nebo NMS (viz bod 4.3 a 4.5).

Serotoninový syndrom zahrnuje změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), příznaky nestability autonomních funkcí (např. tachykardie, nestabilní krevní tlak, hypertermie), odchylky neuromuskulárních funkcí (např. hyperreflexie, nekoordinované pohyby) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Pokud se tyto příznaky vyskytnou, léčba vortioxetinemmusí být neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Mánie/hypománie

Vortioxetin má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit.

Agresivita/agitovanost

Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být poučeni, že mají vyhledat lékařskou pomoc, dojde-li k agresivnímu/agitovanému chování či nastane-li jeho zhoršení.

Krvácení

Poruchy krvácení, jako je ekchymóza, purpura a další krvácivé stavy, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení byly při užití antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, hlášeny vzácně. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení a toto riziko by se mohlo potenciálně týkat rovněž vortioxetinu (viz bod 4.6). Doporučuje se opatrnost u pacientů užívajících antikoagulancia a/nebo jiné přípravky ovlivňující funkci trombocytů [např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA)] (viz bod 4.5) a u pacientů se sklony ke krvácení nebo s poruchami krvácivosti.

Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě antidepresivy se serotonergním účinkem (SSRI nebo SNRI). U pacientů se zvýšeným rizikem je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti, pacienti s cirhózou jater nebo při současné léčbě přípravky, které mohou způsobit hyponatremii).
Je zapotřebí zvážit ukončení léčby vortioxetinem u pacientů se symptomatickou hyponatremií a zavést příslušná léčebná opatření.

Glaukom

V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem. Při preskripci vortioxetinu pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo pacientům s rizikem akutního glaukomu se zúženým komorovým úhlem se doporučuje postupovat obezřetně.

Starší pacienti

Údaje o užití přípravku Brintellix u starších pacientů s depresivní epizodou jsou omezené. Proto má být postupováno s opatrností při léčbě pacientů ≥65 let dávkami vyššími než 10 mg vortioxetinu jednou denně (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k tomu, že jsou pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater zranitelní a jelikož jsou údaje o použití přípravku Brintellix u těchto subpopulací omezené, je třeba postupovat při léčbě těchto pacientů s opatrností (viz bod 4.2 a 5.2).

Obsah pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje 85 mg alkoholu (96% ethanol) v jednom ml, což odpovídá 10,1 % obj.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vortioxetin se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně oxidací pomocí katalýzy CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 (viz bod 5.2).

Možnost ovlivnění vortioxetinu jinými léčivými přípravky

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO
Vzhledem k riziku serotoninového syndromu je vortioxetin kontraindikován v jakékoli kombinaci s ireverzibilními neselektivními IMAO. Léčba vortioxetinem nesmí být zahájena dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Léčba vortioxetinem musí být ukončena nejméně 14 dní před začátkem léčby ireverzibilními neselektivními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)
Kombinace vortioxetinu s reverzibilním selektivním inhibitorem MAO-A, jako je moklobemid, je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, přidaný přípravek by měl být podáván v minimální dávce a při pečlivém sledování z důvodu možného vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Reverzibilní neselektivní MAO inhibitor (linezolid)
Kombinace vortioxetinu se slabým reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO (např. antibiotikum linezolid) je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je však tato kombinace nutná, přidaný přípravek by měl být podáván v minimální dávce a při pečlivém sledování z důvodu možného vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).
Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin, rasagilin)
I když se v případě selektivních inhibitorů MAO-B předpokládá nižší riziko serotoninového syndromu než u inhibitorů MAO-A, kombinace vortioxetinu s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem nebo rasagilinem musí být podávána s opatrností. Pokud je taková kombinace nutná, je zapotřebí pečlivé sledování kvůli možnému vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Serotonergně působící léčivé přípravky
Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky např. s opiáty (včetně tramadolu) a triptany (včetně sumatriptanu)může vést ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná
Současné užívání antidepresiv se serotonergním účinkem a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k vyššímu výskytu nežádoucích účinků včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů
Antidepresiva se serotonergním účinkem mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů. Při současném užívání s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů [antidepresiva (tricyklická, SSRI, SNRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol], je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)
Nejsou k dispozici klinické zkušenosti se současným podáváním vortioxetinu a ECT, proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Inhibitory CYP2D6
Expozice vortioxetinem se podle hodnoty plochy pod křivkou (AUC) zvýšila 2,3x při současnému podávání vortioxetinu v dávce 10 mg/den s bupropionem (silný inhibitor CYP2D6) v dávce 2x denně 150 mg po dobu 14 dnů zdravým dobrovolníkům. Současné podávání vyústilo ve vyšší výskyt nežádoucích účinků, pokud byl bupropion přidán k vortioxetinu, než když byl vortioxetin přidán k bupropionu. Podle individuální odpovědi pacienta je třeba zvážit snížení dávky vortioxetinu, pokud je k terapii vortioxetinem přidáne silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin) (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4 a inhibitory CYP2C9 a CYP2C19
Po přidání vortioxetinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl před tím 6 dní podáván ketokonazol (inhibitor CYP3A4/5 a glykoproteinu P) v dávce 400 mg/den nebo 6 dní flukonazol (inhibitor

CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5) v dávce 200 mg/den, bylo pozorováno 1,3x nebo 1,5x zvýšení hodnoty AUC vortioxetinu. Není zapotřebí upravovat dávku.

Nebyl pozorován inhibiční efekt jednotlivé dávky omeprazolu 40 mg (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetiku vortioxetinu při opakované dávce u zdravých dobrovolníků.

Interakce u osob s pomalým metabolismem CYP2D6
Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, konivaptan a mnoho inhibitorů HIV-proteáz) a inhibitorů CYP2C9 (jako je flukonazol a amiodaron) osobám s pomalým metabolismem CYP2D6 (viz bod 5.2) nebylo speciálně zkoumáno, ale předpokládá se, že u těchto pacientů povede ke zvýšené expozici vortioxetinem v porovnání se středně silným účinkem popsaným výše.
V závislosti na individuální odezvě pacienta může být zváženo snížení dávky vortioxetinu, pokud je podáván silný inhibitor CYP3A4 nebo CYP2C9 osobám s pomalým metabolismem CYP2D6.

Induktory cytochromu P450
Po přidání jednotlivé dávky 20 mg vortioxetinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl před tím 10 dní podáván rifampicin (široký induktor izozymů CYP) v dávce 600 mg/den, bylo pozorováno 72% snížení hodnoty AUC vortioxetinu. V závislosti na individuální odezvě pacienta může být zvážena úprava dávkování, když je vortioxetin kombinován s širokým induktorem cytochromu P450 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (viz bod 4.2).

Alkohol
Nebyl pozorován žádný vliv na farmakokinetiku vortioxetinu nebo ethanolu, ani významné narušení kognitivních funkcí ve srovnání s placebem při podaní vortioxetinu v jednotlivých dávkách 20 nebo 40 mg zdravým dobrovolníkům, kterým byl zároveň podán ethanol v jednotlivé dávce 0,6 g/kg. Avšak během antidepresivní terapie se nedoporučuje požívat alkohol.

Kyselina acetylosalicylová
Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky vortioxetinu podaného opakovaně zdravým dobrovolníkům, kterým byla zároveň podávána opakovaně kyselina acetylosalicylová v dávce 150 mg/den.

Potenciál vortioxetinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Antikoagulancia a antitrombotika
Při současném podávání opakovaných dávek vortioxetinu se stálou dávkou warfarinu nebyly ve srovnání s placebem pozorovány žádné významné účinky na hodnotu INR, protrombinu ani plazmatickou hladinu R-/S- warfarinu u zdravých dobrovolníků. Také při současném podávání opakovaných dávek vortioxetinu s kyselinou acetylosalicylovou v dávce 150 mg/den nebyl ve srovnání s placebem pozorován žádný významný inhibiční účinek na agregaci trombocytů ani na farmakokinetiku kyseliny acetylosalicylové nebo salicylové u zdravých dobrovolníků. Je však zapotřebí opatrnosti v případě kombinace vortioxetinu s perorálními antikoagulancii nebo antitrombotiky z důvodu možného zvýšení rizika krvácení vlivem farmakodynamické interakce (viz bod 4.4).

Substráty cytochromu P450
V podmínkách *in vitro* vortioxetin neprokázal žádný relevantní potenciál k inhibici ani indukci izoenzymů cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Při opakovaném podávání vortioxetinu nebyl u zdravých dobrovolníků pozorován inhibiční účinek na tyto izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol,

midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfarin), CYP1A2 (kofein) a CYP2D6 (dextromethorfan).

Nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Ve srovnání s placebem nebylo pozorováno žádné významné narušení kognitivních funkcí při současném podání vortioxetinu a jednotlivé dávky 10 mg diazepamu. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na hladinu pohlavních hormonů při současném podávání vortioxetinu a kombinovaného perorálního kontraceptiva (ethinylestradiol 30 µg / levonorgestrel 150 µg) ve srovnání s placebem.

Lithium, tryptofan
Nebyl pozorován klinicky významný účinek při současném podávání lithia v ustáleném stavu a opakovaném podávání vortioxetinu zdravým dobrovolníkům. Existují však hlášení o výraznějším účinku, pokud byla podávána serotonergní antidepresiva současně s lithiem nebo tryptofanem. Při současném podávání vortioxetinu s těmito léčivými přípravky je tedy zapotřebí opatrnosti.

Interference se screeningovými testy moči na přítomnost návykových látek
U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunoanalýzy ke stanovení přítomnosti metadonu v moči. Interpretaci pozitivních výsledků screeningových testů na přítomnost návykových látek v moči musí být věnována zvýšená pozornost a musí být zváženo potvrzení jiným analytickým postupem (například pomocí chromatografických metod).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotentsví

Údaje o podávání vortioxetinu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
U novorozenců, jejichž matky užívaly do pozdních stadií těhotenství přípravky se serotonergním působením, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytly okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi PPHN a terapií vortioxetinem, s přihlédnutím k odpovídajícímu mechanismu účinku (zvýšení koncentrací serotoninu), potenciální riziko nemůže být vyloučeno.

Brintellix má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Observační údaje poskytly důkazy o zvýšeném riziku (méně než dvojnásobném) poporodního krvácení po expozici SSRI nebo SNRI během posledního měsíce před porodem. Třebaže žádné studie nezkoumaly souvislost mezi léčbou vortioxetinem a poporodním krvácením, existuje vzhledem k souvisejícímu mechanismu účinku potenciální riziko, že k němu dojde (viz bod 4.4).

Kojení

Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování vortioxetinu a jeho metabolitů do mléka. Očekává se, že se vortioxetin bude vylučovat do lidského mateřského mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Brintellix.

Fertilita

Ve studiích fertility u samců a samic potkanů nebyl zaznamenán vliv vortioxetinu na fertilitu, kvalitu spermatu nebo páření (viz bod 5.3).
Případy hlášené u člověka při užívání léčivých přípravků z podobné farmakologické třídy antidepresiv (SSRI) ukázaly, že ovlivnění kvality spermatu je reverzibilní. Vliv na fertilitu u člověka nebyl dosud pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brintellix nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Protože však protože byly hlášeny nežádoucí účinky, jako například závratě, pacienti by měli být opatrní, pokud řídí nebo obsluhují nebezpečné stroje, obzvláště při zahájení léčby vortioxetinem nebo při změně dávkování.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže s užitím následujícího pravidla: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). Seznam je založen na údajích z klinických studií a zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

TŘÍDY ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČETNOST	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Anafylaktická reakce
Poruchy endokrinního systému	Není známo*	Hyperprolaktinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*	Hyponatremie
Psychiatrické poruchy	Časté	Abnormální sny
	Není známo*	Insomnie
	Není známo*	Agitovanost, agresivita (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
	Není známo*	Serotoninový syndrom Bolest hlavy
Poruchy oka	Vzácné	Mydriáza (která může vést k akutnímu glaukomu se zúženým komorovým úhlem – viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka
	Není známo*	Krvácení (včetně kontuze, ekchymózy, epistaxe, gastrointestinálního nebo vaginálního krvácení)
Gatrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Diarea, obstipace, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus, včetně generalizovaného pruritu Hyperhidróza
	Méně časté	Noční pocení
	Není známo*	Angioedém, Urtikarie, Vyrážka

* Na základě výskytu případů po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nauzea
Nežádoucí účinky byly zpravidla lehké nebo středně těžké intezity a vyskytly se během prvních dvou týdnů léčby. Účinky byly obvykle přechodné a nevedly obyčejně k ukončení terapie. Gastroinstestinální nežádoucí účinky, jako například nauzea, se vyskytly častěji u žen než u mužů.

Starší pacienti
U dávek ≥10 mg vortioxetinu jednou denně byly příznaky z vysazení ve studiích vyšší u pacientů ≥65 let.
U dávek ≥20 mg vortioxetinu jednou denně byla incidence nauzey a obstipace vyšší u pacientů ≥65 let (42% a 15% v uvedeném pořadí) než u pacientů <65 let (27% a 4% v uvedeném pořadí) (viz bod 4.4).

Sexuální dysfunkce
V klinických studiích byla sexuální dysfunkce hodnocena užitím Arizonské škály sexuálních funkcí (ASEX).
Dávky od 5 do 15 mg nevykázaly rozdíly oproti placebu. Avšak dávka 20 mg vortioxetinu byla spojována s nárůstem sexuální dysfunkce (TESD) (viz bod 5.1).

Účinky terapeutické skupiny
Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u pacientů, kteří užívají přípravky ze související farmakologické

skupiny antidepresiv (SSRI nebo TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a není známo, zda je toto riziko také relevantní pro vortioxetin.

Pediatrická populace

Celkem bylo vortioxetinem léčneno 308 dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let s depresivní poruchou (MDD) ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých až na vyšší výskyt stavů souvisejících s bolestí břicha a sebevražedných myšlenek u dospívajících oproti dospělým.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Požití vortioxetinu v klinických studiích v dávkovém rozmezí od 40 mg do 75 mg způsobilo zhoršení následujících nežádoucích účinků: nauzea, posturální závratě, diarea, abdominální diskomfort, generalizovaný pruritus, somnolence a návaly horka.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh se týkají převážně předávkování vortioxetinem do 80 mg. Ve většině případů nebyly hlášeny žádné symptomy nebo byly hlášeny lehké symptomy. Nejčastěji hlášenými symptomy byly nauzea a zvracení.

Zkušenosti s předávkováním vortioxetinem nad 80 mg jsou omezené. Při dávkách několikrát vyšších než je terapeutická dávka byly hlášeny případy epileptických záchvatů a serotoninový syndrom.

Léčba předávkování se má skládat z léčby klinických symptomů a odpovídajícího monitoringu. Doporučuje se sledovat pacienta ve specializovaném prostředí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika; Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX26

Mechanismus účinku
Předpokládá se, že mechanismus účinku vortioxetinu je ve vztahu k jeho přímé modulaci aktivity serotonergního receptoru a inhibici přenašeče serotoninu (5-HT). Neklinické studie naznačují, že vortioxetin je antagonista receptorů 5-HT_3, 5-HT_7 a 5-HT_{1D}, parciální agonista receptoru 5-HT_{1B}, agonista receptoru 5-HT_{1A} a inhibitor přenašeče 5-HT, což vede k modulaci neurotransmise v několika systémech včetně především serotoninového, ale pravděpodobně také noradrenalinového, dopaminového, histaminového, acetylcholinového, GABA a glutamátového. Tato multimodální aktivita se považuje za příčinu účinků podobných antidepresivnímu a anxiolytickému, za zlepšení kognitivních funkcí, učení a paměti, které byly pozorovány u vortioxetinu ve studiích na zvířatech. Avšak přesný podíl jednotlivých principů, z kterých se skládá farmakodynamický profil, není znám. Je zapotřebí opatrnosti při extrapolaci údajů ze studií na zvířatech na člověka.

Byly provedeny dvě klinické studie pozitronové emisní tomografie (PET) s užitím ligandů přenašeče 5-HT (^{11}C-MADAM nebo ^{11}C-DASB), kdy se kvantitativně zjišťovala obsazenost přenašeče 5-HT v mozku při podání různě vysokých dávek. Průměrná míra obsazenosti přenašeče 5-HT v *nucleus raphe* byla 50 % při dávce 5 mg/den, 65 % při dávce 10 mg/den a zvýšila se nad 80 % při dávce 20 mg/den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vortioxetinu byla studována v klinickém programu, který zahrnul více než 6700 pacientů, z nichž více než 3700 bylo léčeno vortioxetinem v krátkodobých (≤12týdenních) studiích depresivní poruchy (MDD). Pro zjišťování krátkodobé účinnosti vortioxetinu u depresivní poruchy u dospělých a u starších osob bylo provedeno 12 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 6 nebo 8týdenních studií s pevně stanovenou dávkou. Účinnost vortioxetinu byla prokázána v nejméně jedné dávkové skupině napříč 9 z 12 studií, kde byl vykázán nejméně 2bodový rozdíl oproti placebu podle stupnice MADRS (Stupnice Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese) nebo podle celkového skóru 24položkové stupnice HAM-D_{24} (Hamiltonova stupnice pro posuzování deprese). Tato zjištění byla též potvrzena klinickou významností poměru respondérů a remitérů, dále též zlepšením skóru CGI-I (Globální klinický dojem – globální zlepšení). Účinnost vortioxetinu se zvyšovala se zvyšující se dávkou.

Účinnost v jednotlivých studiích byla potvrzena metaanalýzou (MMRM) průměrné změny oproti výchozí hodnotě u celkového skóru MADRS v týdnu 6 nebo 8 u krátkodobých, placebem kontrolovaných studií u dospělých. V metaanalýze celkový průměrný rozdíl oproti placebu byl statisticky signifikatní: -2,3 bodů (p = 0,007), -3,6 bodů (p <0,001), a -4,6 bodů (p <0,001) u dávek 5, 10, a 20 mg/den v uvedeném pořadí; dávka 15 mg/den nebyla v metaanalýze oddělena od placeba, ale průměrný rozdíl oproti placebu byl -2,6 bodů. Účinnost vortioxetinu je povrzena souhrnou analýzou respondérů, ve které je podíl respondérů v rozmezí od 46 % do 49 % u vortioxetinu oproti 34 % u placeba (p <0,01; NRI analýza).

Vortioxetin dále ještě prokázal účinnost v rozmezí dávek 5-20 mg/den v širokém spektru depresivních příznaků (hodnoceno zlepšením skórů všech jednotlivých položek stupnice MADRS).

Účinnost vortioxetinu 10 nebo 20 mg/den byla dále prokázána ve 12týdenní, dvojitě zaslepené studii s flexibilní dávkou v porovnání s agomelatinem 25 nebo 50 mg/den u pacientů s depresivní poruchou. Vortioxetin byl statisticky signifikantně lepší než agomelatin, jak bylo zjištěno zlepšením celkového skóru MADRS a potvrzeno klinickou významností, což bylo demonstrováno podílem respondérů a remitérů dle CGI-I.

Udržovací léčba
Přetrvávání antidepresivního účinku bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Pacienti v remisi po úvodním 12týdenním otevřeném období léčby vortioxetinem byli randomizováni do skupin s 5 nebo 10 mg vortioxetinu/den nebo s placebem. Byli sledováni pro relaps v dvojitě zaslepeném období, nejméně po dobu 24 týdnů (v rozmezí 24 až 64 týdnů). Vortioxetin byl lepší než placebo (p=0,004) podle primárního měřítka účinnosti, což byla doba do relapsu depresivní poruchy. Zjištěný poměr rizika 2,0 znamená, že riziko relapsu bylo 2x vyšší ve skupině s placebem než ve skupině s vortioxetinem.

Starší osoby
V 8týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s pevně stanovenou dávkou u starších pacientů s depresí (ve věku 65 let a více, n=451, z nichž bylo 156 léčeno vortioxetinem) byl vortioxetin v dávce 5 mg/den lepší než placebo podle zlepšení zjištěného celkovými skóry škál

MADRS a HAM-D_{24}. Účinek pozorovaný po vortioxetinu dosáhl rozdílu 4,7 bodů proti placebu v celkovém skóru MADRS v týdnu 8 (analýza MMRM).

Pacienti s těžkou depresí nebo s depresí a vysokou úrovní úzkostných příznaků
U dospělých těžce depresivních pacientů (úvodní celkový skór MADRS ≥30) a u depresivních pacientů s vysokou úrovní úzkostných příznaků (úvodní celkový skór HAM-A ≥20) byla prokázána účinnost vortioxetinu v krátkodobých studiích u dospělých (celkový průměrný rozdíl proti placebu v celkovém skóru MADRS v týdnu 6 nebo 8 se pohyboval v rozmezí 2,8 až 7,3 bodů a 3,6 až 7,3 bodů dle uvedeného pořadí (analýza MMRM)). Vortioxetin byl též účinný u takových pacientů ve studii zaměřené na starší osoby.
Přetrvávání antidepresivního účinku bylo též prokázáno u této populace pacientů v dlouhodobé studii prevence relapsu.

Efekt vortioxetinu na DSST (Digit Symbol Substitution Test), UPSA (the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (objektivní měřítka) a PDQ (the Perceived Deficits Questionnaire) a CPFQ (the Cognitive a the Physical Functioning Questionnaire)(subjektivní měřítka) skóry

Účinnost vortioxetinu (5-20 mg/den) u pacientů s depresivní poruchou (MDD) byla zjišťována ve 2 krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u dospělých a 1 studii u starších osob.

Vortioxetin měl statisticky významný efekt na DSST oproti placebu, rozsah se pohyboval od $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) do 4,26 ($p < 0,0001$) v případě 2 studií u dospělých a $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) v případě studie u starších osob. V metaanalýze (ANCOVA, LOCF) průměrné změny z výchozího počtu správných symbolů DSST se vortioxetin ve všech třech studiích odlišoval od placeba ($p<0,05$) se standardizovanou velikostí účinku 0,35. Po přizpůsobení pro změnu v MADRS celkový skór metaanalýzy těchto tří studií ukázal, že se vortioxetin odlišoval od placeba ($p<0,05$) se standardizovanou velikostí účinku 0,24.

V jedné studii byl pomocí UPSA hodnocen účinek vortioxetinu na funkční kapacitu. Vortioxetin se statisticky lišil od placeba, s výsledkem 8,8 u vortioxetinu oproti 5,1 bodům u placeba ($p=0,0003$).

V jedné studii, kde bylo k posouzení použito PDQ, vykazoval vortioxetin superioritu oproti placebu, s výsledkem -14,6 u vortioxetinu a -10,5 u placeba ($p=0,002$). Při vyhodnocení pomocí CPFQ se vortioxetin neodlišoval od placeba v subjektivních měřítkách, s výsledkem -8,1 u vortioxetinu oproti -6,9 u placeba ($p=0,086$).

Snášenlivost a bezpečnost
Bezpečnost a snášenlivost vortioxetinu byla stanovena v krátkodobých i dlouhodobých studiích v rozmezí dávek 5 až 20 mg/den. Údaje o nežádoucích účincích – viz bod 4.8.

Výskyt insomnie a somnolence nebyl vyšší u vortioxetinu ve srovnání s placebem.
V klinických krátkodobých i dlouhodobých placebem kontrolovaných studiích byly systematicky vyhodnocovány případné příznaky z vysazení po náhlém přerušení léčby vortioxetinem. V porovnání s placebem nebyl zjištěn klinicky významný rozdíl ve výskytu nebo v povaze příznaků z vysazení po krátkodobé léčbě (6-12 týdnů) ani po dlouhodobé léčbě (24-64 týdnů) vortioxetinem.

Výskyt spontánně hlášených sexuálních reakcí byl v krátkodobých i dlouhodobých klinických studiích s vortioxetinem nízký a podobný jako při podávání placeba. Ve studiích hodnocených Arizonskou škálou sexuálních funkcí (ASEX) nebyl podle celkového skóru této škály a výskytu sexuálních dysfunkcí vzniklých při léčbě (Treatment-emergent sexual dysfunction –TESD) vortioxetinem prokázán klinicky významný rozdíl ve výskytu symptomů sexuálních dysfunkcí v porovnání

s placebem. Při dávce 20 mg/den byl pozorován vzestup TESD proti placebu (rozdíl výskytu 14,2 %, 95% CI [1,4; 27,0]).

Účinek vortioxetinu na sexuální funkce byl dále hodnocen v 8týdenní dvojitě zaslepené srovnávací studii s flexibilní dávkou(n=424) oprotiescitalopramu u pacientů léčených nejméně 6 týdnů pomocí SSRI (citalopram, paroxetine nebo sertralin) s nízkou úrovní depresivních příznaků (výchozí hodnota CGI-S ≤ 3) a s TESD způsobenými předchozí léčbou SSRI. Vortioxetin měl v dávce 10–20 mg/den statisticky významně nižší výskyt TESD než escitalopram v dávce 10-20 mg/den, jak bylo změřeno pomocí změny celkového skóre CSFQ-14 (2,2 bodu, p=0,013) v 8. týdnu. Podíl respondérů v 8. týdnu se ve skupině, které by podáván vortioxetin (162 (74,7 %)), významně nelišil oproti skupině, které byl podáván escitalopram (137 (66,2%)) (OR 1,5, p=0,057). Antidepresivní účinek se udržel v obou léčebných skupinách.

Vortioxetin se neliší od účinků placeba na tělesnou hmotnost, srdeční rytmus, krevní tlak v krátkodobých i dlouhodobých klinických studiích.

V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné změny funkce jater nebo ledvin.

Vortioxetin neprokázal klinicky významný účinek na parametry EKG, včetně intervalů QT, QTc, PR a QRS u pacientů s depresivní poruchou. V důkladné studii QTc u zdravých subjektů nebylo při dávkách až do výše 40 mg/den pozorováno prodloužení intervalu QTc.

Pediatrická populace
Byla provedena jedna randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s aktivní referenční látkou a fixní dávkou v délce 8 týdnů u dospívajících pacientů s MDD ve věku 12 až 17 let. Součástí studie bylo čtyřtýdenní zaslepené zaváděcí období s placebem se standardizovanou psychosociální intervencí (n=777); randomizováni byli pouze non-respondéři ze zaváděcího období (n=615). Podle celkového skóre revidované hodnoticí škály dětské deprese (Children´s Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) nemělo podání vortioxetinu v dávce 10 mg/den ani 20 mg/den statisticky významně lepší výsledky oproti placebu. Aktivní referenční látka (fluoxetin v dávce 20 mg/den) se podle celkového skóre CDRS-R od placeba statisticky odlišovala. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých až na vyšší výskyt stavů souvisejících s bolestí břicha a sebevražedných myšlenek u dospívajících oproti dospělým. Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků (většinou z důvodu sebevražedných myšlenek, nauzey a zvracení) bylo vyšší u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 20 mg/den (5,6 %) oproti vortioxetinu v dávce 10 mg/den (2,7 %), fluoxetinu (3,3 %) a placebu (1,3 %). Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky u skupin léčených vortioxetinem byly nauzea, zvracení a bolest hlavy. Sebevražedné myšlenky a chování byly uváděny jako nežádoucí účinky během čtyřtýdenního dvojitě zaslepeného zaváděcího období (placebo 13/777 [1,7 %]) i během osmitýdenního období léčby (vortioxetin v dávce 10 mg/den 2/147 [1,4 %], vortioxetin v dávce 20 mg/den 6/161 [3,7 %], fluoxetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Sebevražedné myšlenky a chování měřené podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) byly obdobné u všech léčených skupin.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s vortioxetinem u depresivní poruchy u dětí mladších 7 let (viz bod 4.2 Informace o dávkování u pediatrické populace).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vortioxetinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě depresivní poruchy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vortioxetin je pomalu a dobře absorbován po perorálním užití, plazmatická hladina dosahuje vrcholu během 7 až 11 hodin. Při opakovaných dávkách 5, 10 nebo 20 mg/den byly zjištěny střední hodnoty C_{max} v rozmezí 9 – 33 ng/ml. Absolutní biologická dostupnost je 75 %. Farmakokinetika nebyla ovlivněna příjmem potravy (viz bod 4.2).

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu (V_{ss}) je 2600 l, což znamená extenzivní extravaskulární distribuci. Vortioxetin se na plazmatické bílkoviny váže ve vysoké míře (98 až 99 %) a vazba je nezávislá na plazmatické koncentraci.

Biotransformace

Vortioxetin je extenzivně metabolizován v játrech, primárně oxidací pomocí katalýzy CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 a následnou konjugací s kyselinou glukuronovou.

Nebyl pozorován inhibiční ani indukční efekt vortioxetinu ve studiích lékových interakcí na tyto izozymy CYP: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4/5 (viz bod 4.5). Vortioxetin je slabý substrát a inhibitor glykoproteinu P.

Hlavní metabolit vortioxetinu není farmakologicky aktivní.

Eliminace

Střední hodnota vylučovacího poločasu je 66 hodin a perorální clearance 33 l/h. Přibližně ⅔ neaktivních metabolitů vortioxetinu se vylučují do moči a ⅓ do stolice. Pouze zanedbatelné množství samotného vortioxetinu se vylučuje do stolice. Ustáleného stavu plazmatické koncentrace se dosáhne zhruba za 2 týdny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární a nezávislá na čase ve sledovaném dávkovém rozmezí 2,5 až 60 mg/den.

Ve shodě s poločasem dosahuje akumulační index hodnoty 5 až 6 v závislosti na AUC_{0-24h} po opakovaných dávkách v rozmezí 5 až 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší osoby
U starších zdravých subjektů (stáří ≥65 let; n=20) se zvýšila expozice vortioxetinem až o 27 % (C_{max} a AUC) ve srovnání s mladými zdravými kontrolami (věk ≤45 let) po opakovaných dávkách 10 mg/den. Nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu 1x denně má vždy být užívána jako úvodní dávka u pacientů ve věku ≥65 let (viz bod 4.2). Avšak opatrnost má být dodržována při předepisování starším pacientů při dávkách vyšších než 10 mg vortioxetinu denně (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin
Po jednotlivé dávce 10 mg vortioxetinu způsobila snížená funkce ledvin odhadovaná s použitím vzorce Cockcroft-Gault (lehká, středně těžká a těžká porucha, n=8 v každé skupině) mírné zvýšení expozice (do 30 %) ve srovnání se zdravými odpovídajícími kontrolami. U pacientů s konečným stupněm onemocnění ledvin byl dialýzou odstraněn pouze malý podíl vortioxetinu (AUC byla nižší o 13 % a C_{max} nižší o 27 %; n=8) po jednotlivé dávce 10 mg vortioxetinu. Není zapotřebí upravovat dávku podle funkce ledvin (viz bod 4.2 a 4.4).

Snížená funkce jater
U subjektů (n = 6–8) s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (kritéria A, B, resp. C podle klasifikace Child-Pugh) byla farmakokinetika porovnána se zdravými dobrovolníky.
U subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater byly změny AUC o méně než 10 % nižší, a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater byly o 10 % vyšší. Změny hodnoty C_{max} byly u všech skupin nižší o méně než 25 %. Není zapotřebí upravovat dávku podle funkce jater (viz bod 4.2 a 4.4).

CYP2D6 genotyp
Plazmatická koncentrace vortioxetinu byla přibližně 2x vyšší u slabých metabolizátorů CYP2D6 než u extenzivních. Současné podání silných inhibitorů CYP3A4/2C9 osobám s pomalým metabolismem CYP2D6 by mohlo potenciálně vést k vyšší expozici (viz bod 4.5).

U osob s velmi rychlým metabolismem CYP2D6 dosahovala plazmatická koncentrace vortioxetinu 10 mg/den hodnot dosažených u osob s extenzivním metabolismem při dávce 5 mg/den a 10 mg/den.
V závislosti na individuální odezvě pacienta by se měla zvážit úprava dávkování (viz bod 4.2).

Pediatrická populace
Farmakokinetika vortioxetinu u pediatrických pacientů s depresivní poruchou po perorálním podání 5 až 20 mg jednou denně byla charakterizována s použitím analýz populačního modelování na základě dat z farmakokonetické studie (7–17 let) a studie účinnosti a bezpečnosti (12–17 let). Farmakokinetika vortioxetinu u pediatrických pacientů byla obdobná jako farmakokinetika pozorovaná u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podávání vortioxetinu v rámci studií obecné toxicity u myší, potkanů a psů bylo spojeno hlavně s klinickými známkami z oblasti CNS. Tyto známky zahrnovaly salivaci (potkan a pes), mydriázu (pes) a dva případy konvulzí u psů zařazených do studijního programu všeobecné toxicity. Byla stanovena bezpečnostní hranice 5 mg, kdy se neobjevily záchvaty, což odpovídá maximální dávce 20 mg/den. Cílená orgánová toxicita se omezila na ledviny (potkani) a játra (myši a potkani). Změny na ledvinách potkanů (glomerulonefritida, obstrukce renálních tubulů, krystalická látka v renálních tubulech) a na játrech myší a potkanů (hypertrofie hepatocytů, nekróza hepatocytů, hyperplazie žlučovodů, krystalická látka ve žlučovodech) byly pozorovány při expozicích u myší převyšujících 10x a u potkanů 2x expozice u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce 20 mg/den. Tato zjištění byla hlavně přičítána obstrukci renálních tubulů a žlučovodů krystalickou látkou, která byla ve vztahu k vortioxetinu a specificky nalezená u hlodavců, zatímco pro člověka představují nízké riziko.

Podle standardní sady testů *in vitro* a *in vivo* nebyl vortioxetin genotoxický.

Na základě výsledků konvenčních dvouletých studií kancerogenity u myší nebo potkanů se vortioxetin nepovažuje za kancerogenní pro člověka.

Vortioxetin neměl vliv na fertilitu u potkanů, páření, na reprodukční orgány, na morfologii a motilitu spermií. Vortioxetin nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale byla pozorována reprodukční toxicita ve smyslu vlivu na hmotnost plodu a opožděné osifikace u potkanů při expozicích převyšujících 10x expozice u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce 20 mg/den. Podobné účinky byly pozorovány u králíků při subterapeutické expozici.

V pre- a postnatálních studiích u potkanů byl vortioxetin spojován se zvýšenou mortalitou mláďat, sníženým nárůstem tělesné hmotnosti a opožděným vývojem mláďat při dávkách, které nebyly toxické pro samice a které odpovídaly expozicím dosaženým po užití vortioxetinu v dávce 20 mg/den u člověka (viz bod 4.6).

U potkanů v laktaci došlo k distribuci derivátu vortioxetinu do mléka (viz bod 4.6).

Všechny nálezy vztahující se k podávání vortioxetinu v rámci studií toxicity u mladých potkanů odpovídaly nálezům zjištěným u dospělých jedinců.

Studie hodnotící environmentální rizika prokázaly, že má vortioxetin potenciál být perzistentní, bioakumulativní a toxický pro životní prostředí (rizikový pro ryby). Nicméně doporučení pacientům užívat vortioxetin se považuje za minimálně rizikové jak pro vodní, tak pro suchozemské prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Ethanol 96% (V/V)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Po prvním otevření spotřebujte kapky do 8 týdnů.

6.4 Zvláštní optaření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml v jantarově hnědé skleněné lahčce (třída III) a šroubovací uzávěr (polypropylen) opatřený kapátkem (LD-polyethylen), dětský bezpečnostní uzávěr.
Balení obsahuje 1 skleněnou lahvičku

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H.Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/891/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.